

# Was erklärbar ist: Ätiologie und Entwicklungspsychopathologie

- 3.1 Genetische Faktoren – 32**
  - 3.1.1 Molekularbiologische Befunde – 32
  - 3.1.2 Zytogenetische Befunde – 32
  - 3.1.3 Monogene Erkrankungen – 32
  - 3.1.4 Epigenetische Befunde – 33
- 3.2 Beteiligte Neurotransmittersysteme – 34**
  - 3.2.1 Serotonineres System – 34
  - 3.2.2 Dopaminerges System – 34
  - 3.2.3 Cholinerges System – 34
  - 3.2.4 Peptiderges System – 34
- 3.3 Befunde aus der Bildgebung – 35**
  - 3.3.1 Strukturelle bzw. morphometrische Befunde – 35
  - 3.3.2 Magnetresonanztomographische Befunde – 36
  - 3.3.3 Befunde aus der funktionellen Bildgebung – 36
- 3.4 Neurophysiologische Befunde – 36**
- 3.5 Neuropsychologische Befunde – 37**
  - 3.5.1 Exekutive Funktionen – 37
  - 3.5.2 Zentrale Kohärenz – 38
  - 3.5.3 Theory of Mind (ToM) – 38
  - 3.5.4 Sprache – 38
  - 3.5.5 Intelligenz – 39
  - 3.5.6 Imitationsfähigkeiten – 39
- 3.6 Befunde zu prä- und perinatalen Risikofaktoren – 40**
- 3.7 Sonstige Befunde – 40**
  - Literatur – 40

Während psychoanalytische Theorien den Eltern eine Mitschuld an der Entstehung des Autismus zuschrieben, weisen zahlreiche wissenschaftliche Befunde darauf hin, dass die Ätiologie des frühkindlichen Autismus mehrdimensional verstanden werden muss und dieser überwiegend neurobiologische Ursachen hat. Folgende Aspekte müssen berücksichtigt werden:

- genetische Faktoren,
- beteiligte Neurotransmittersysteme,
- Befunde aus der Bildgebung,
- neurophysiologische Befunde,
- neuropsychologische Befunde,
- Befunde zu prä- und perinatalen Risikofaktoren,
- sonstige weitere Befunde.

### 3.1 Genetische Faktoren

#### 3.1.1 Molekularbiologische Befunde

Beim frühkindlichen Autismus zeigen Familienstudien, dass Geschwister ein Erkrankungsrisiko von 3% haben, was einem 60- bis 100-mal häufigeren Vorkommen als in der Allgemeinbevölkerung entspricht (Smalley et al. 1988). Zwillingsstudien ergeben eine Konkordanzrate von 36–96% für eineiige und von 0–30% für zweieiige Zwillingspaare (Folstein u. Rutter 1977; Ritvo et al. 1985; Steffenburg et al. 1989). Insgesamt wird von einer Heritabilität von >90% ausgegangen (Bailey et al. 1995). Es ist davon auszugehen, dass einzelne Symptome, die den frühkindlichen Autismus kennzeichnen, unterschiedlich genetisch vermittelt werden.

Für den frühkindlichen Autismus wurden mehrere Genomscans durchgeführt (Freitag 2007). Möglicherweise klären solche Genomscans bisher nur einen geringen Teil der Varianz beim Zustandekommen autistischer Störungen auf, weil keine eng störungsspezifisch definierten Stichproben untersucht werden. Diese stellen vielmehr Mischungen von Probanden des autistischen Spektrums dar.

Zur Untersuchung von Kandidatengenomen werden Kopplungsanalysen (»linkage analysis«) oder Assoziationsanalysen verwendet. Ausgehend von Kopplungsanalysen werden als Suszeptibilitätslo-

ci derzeit insbesondere die Regionen 2q, 3q25–27, 3p25, 6q14–21, 7q31–36 und 17q11–21 (s. für eine Übersicht Freitag 2007). Metaanalysen unterstreichen die Bedeutsamkeit des Chromosoms 7, insbesondere die Region 7q22–q32. Assoziationsanalysen weisen auf die Beteiligung der Neurotransmitter Glutamat, Gammaaminobuttersäure (GABA), Serotonin und aktuell auch Dopamin hin.

Neuere Studien beschreiben Dysfunktionen von Genen, die für die Entwicklung von Nervenzellverbindungen und die adäquate örtliche Ausrichtung von Nervenzellen verantwortlich sind (Fatemi 2005; Talebizadeh et al. 2006).

➤ **Die Tatsache, dass die Befundlage inkonsistent ist, viele Genorte nicht bestätigt werden können und zahlreiche unterschiedliche Gene für die Verursachung unterschiedlicher Symptome von Autismus-Spektrum-Störungen angenommen werden, zeigt, dass der alleinige Blick auf das Genom ein zu enger Ansatz für die Aufklärung der biologischen Hintergründe autistischer Störungen sein könnte.**

#### 3.1.2 Zytogenetische Befunde

Bei ca. 10–20% aller von frühkindlichem Autismus Betroffenen sind zytogenetische Veränderungen der Grund für die Erkrankung (Wassink et al. 2001). In diesem Fall kommt es zu strukturellen Chromosomenveränderungen, wie z. B. Deletion, Duplikation auf den für den frühkindlichen Autismus relevanten Chromosomen. Bei diesen Genveränderungen besteht für weitere Familienmitglieder kein erbliches Risiko, an frühkindlichem Autismus zu erkranken.

#### 3.1.3 Monogene Erkrankungen

Zahlreiche monogene Erkrankungen sind überzufällig häufig mit frühkindlichem Autismus assoziiert, u. a. tuberöse Sklerose, Fragiles X-Syndrom und Neurofibromatose. Viele dieser autistischen Störungsbilder gehen mit geistiger Behinderung einher. Andererseits weisen Kinder mit Intelligenz-

minderung auch ohne solche Systemerkrankung autistische Symptome auf, wobei der Kliniker fälschlicherweise von »autistischen Zügen« spricht.

**Tuberöse Sklerose** Die tuberöse Sklerose ist eine Erkrankung, die u. a. mit Fehlbildungen und Tumoren des Gehirns, epileptischen Anfällen und intellektuellen Leistungsminderungen einhergeht. Sie kann autosomal-dominant vererbt werden oder durch eine Mutation entstehen. Mutationen sind im TSC1-Gen auf Chromosom 9q34 und im TSC2-Gen auf Chromosom 16p13.3 nachgewiesen (Narayanan 2003). Frühkindlicher Autismus tritt bei tuberöser Sklerose insbesondere dann auf, wenn temporale Regionen des Gehirns pathologisch verändert sind und die Betroffenen unter dem West-Syndrom leiden (Bolton et al. 2002).

**Fragiles X-Syndrom** Ursache für das Fragile X-Syndrom ist eine genetische Veränderung auf dem X-Chromosom, eine Mutation des Gens FMR1 (»fragile X mental retardation 1«). Bei ca. 12% der vom Fragilen X-Syndrom betroffenen Kinder treten autistische Symptome auf. Das Syndrom tritt überwiegend bei Jungen auf, die durch eine lange Fazies und große Ohren auffallen. Die Kinder weisen außerdem eine Intelligenz im Bereich der Lernbehinderung oder der geistigen Behinderung auf.

**Neurofibromatose** Die Neurofibromatose ist eine autosomal-dominant vererbte Multiorganerkrankung, die vor allem Haut und Nervensystem betrifft. Im zentralen Nervensystem treten gehäuft Tumoren verschiedener Lokalisationen auf. Patienten können minderbegabt sein und an epileptischen Anfällen leiden. Der Neurofibromatose-Typ-1-Locus liegt auf dem Chromosom 17, Genlocus q11.2 (Viskochil 1990).

**Weitere Erkrankungen** Weitere körperliche Erkrankungen mit hirnanorganischen Beeinträchtigungen, die nicht monogen verursacht sind, sind mit dem frühkindlichen Autismus assoziiert. Diesen sind zerebrale Lipoidosen, die infantile Zerebralparese und die Rötelnembryopathie zuzuordnen. In der folgenden ► Übersicht sind die monogenen und sonstigen körperlichen Erkrankungen, die mit

frühkindlichem bzw. atypischem Autismus assoziiert sein können, zusammengestellt.

**Monogene und sonstige körperliche Erkrankungen, die mit frühkindlichem bzw. atypischem Autismus assoziiert sein können (nach Zafeiriou et al. 2007)**

- Tuberöse Sklerose
- Fragiles X-Syndrom
- Phenylketonurie
- Neurofibromatose
- Williams-Beuren-Syndrom
- Angelmann-Syndrom
- Prader-Willi-Syndrom
- Down-Syndrom
- Joubert-Syndrom
- Lujan-Fryns-Syndrom
- Moebius-Syndrom
- Sotos-Syndrom

### 3.1.4 Epigenetische Befunde

Obwohl die Zellen eines vielzelligen Organismus genetisch gleich sind, können sie aufgrund unterschiedlicher Genaktivität zu vielen verschiedenen Zell- und Gewebetypen differenzieren. Die Epigenetik beschäftigt sich mit den Mechanismen, die diese Genaktivität in der Zelle regulieren. Dabei werden einzelne Gene und/oder Genabschnitte an- und abgeschaltet, ohne dass sich die Abfolge der DNA ändert. Es entstehen übergeordnete, nicht in der Gensequenz festgelegte Expressionsmuster, die von Zellen zu Tochterzellen weitergegeben sowie von Elterngenerationen auf die Nachkommen vererbt werden können.

Weitgehend unaufgeklärt ist, wie genetische und epigenetische Regulationsmechanismen zusammenspielen und wie die genetische Information unter dem Einfluss äußerer Signale die Entwicklung und das individuelle Profil eines Organismus beeinflussen.

Zu den wichtigsten epigenetischen Regulationsmechanismen zählen die Methylierung der DNA, die RNA-Interferenz und die Modifikation der Histone.

Eine Übersicht zu epigenetischen Veränderungen bei frühkindlichem Autismus geben Grafodatskaya et al. (2010). Epigenetische Veränderungen sind hier insbesondere für genetische Syndrome beschrieben (Fragiles X-, Prader-Willi-, Angelman- und CHARGE-Syndrom); außerdem für die Duplikation der Genregion 15q11–13. Gene, die für Enzyme des Folat-Stoffwechsels kodieren, Reelin, ein Glykoprotein, das im ZNS an der Differenzierung und Migration von Neuronen beteiligt ist, das mit dem Rett-Syndrom assoziierte MECP2-Gen, das Oxytocin-Rezeptor-Gen und der Wachstumsfaktor BDNF (»brain-derived neurotrophic factor«) sind mit frühkindlichem Autismus assoziiert und unterliegen epigenetischen Mechanismen. Pränatale Exposition mit Valproat ist möglicherweise mit der Entwicklung von autistischen Symptomen aufgrund von epigenetischen Veränderungen an Neuroligin-Genen (NLGN1–3, NRXN1–3) assoziiert.

## 3.2 Beteiligte Neurotransmittersysteme

Die Befundlage aus dem biochemischen Bereich ist uneinheitlich.

### 3.2.1 Serotoninerger System

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass bei rund 60% der Kinder mit frühkindlichem Autismus erhöhte Blutspiegel des Neurotransmitters Serotonin zu finden sind. Möglicherweise ist dies verursacht durch eine erhöhte Aktivität des Serotonintransporters (Anderson 2002). Der erhöhte Serotoninblutspiegel führt zu einer geringen Verfügbarkeit von Serotonin im Gehirn, so dass eventuell serotoninerge Neurone früh in der Entwicklung geschädigt werden könnten. Im Tierversuch führte eine Hyperserotoninämie zu verringerter Interaktion mit den Bezugstieren und anderen Tieren (McNamara et al. 2008). Aktuell sind diese Befunde jedoch nicht für Diagnostik oder Therapie anwendbar.

### 3.2.2 Dopaminerges System

Neben dem serotoninergen System kann aus der Wirkung von atypischen Neuroleptika bei Autismus-Spektrum-Störungen geschlossen werden, dass auch der Dopaminstoffwechsel eine wichtige Rolle spielt (Ernst et al. 1997). Dopamin vermittelt repetitives und stereotypes Verhalten. Dopamin scheint außerdem bedeutsam für emotionale Perception zu sein (Salgado-Pineda et al. 2005). Aktuelle Arbeiten diskutieren jedoch beispielsweise die Assoziation des DRD1-Rezeptors mit Autismus (Hettinger et al. 2008), der interessanterweise auch mit reduzierter Unaufmerksamkeit bei Probanden mit ADHS und Lesestörungen in Kombination mit Defiziten im Arbeitsgedächtnis beschrieben wurde (Luca et al. 2007). Allerdings liegen uneinheitliche Ergebnisse bezüglich des Homovanillinsäurespiegels, einem Abbauprodukt von Dopamin, vor (Narayan et al. 1993).

### 3.2.3 Cholinerges System

Die Rolle von Acetylcholin ist seit Kurzem Gegenstand der Forschung. Post-mortem-Untersuchungen erbrachten jedoch keine Erhöhung von Acetylcholin (Bauman u. Kemper 1994). Auch ergab sich keine signifikante Erhöhung für das Neurotrophin NGF (»nerve growth factor«), das u. a. cholinerge Funktionen kontrolliert. Allerdings konnten in einer Untersuchung von Perry et al. (2001) erhöhte BDNF(»brain-derived neurotrophic factor«)-Spiegel festgestellt werden.

### 3.2.4 Peptiderges System

Auch Anomalien im peptidergen, speziell im Oxytocin-System (Hollander et al. 2003) sind beschrieben sowie auch metabolische Veränderungen im präfrontalen Kortex, die mit zwanghaftem Verhalten korrelieren (Murphy et al. 2002). Im Zusammenhang mit einer verminderten Schmerzempfindlichkeit wurde eine Erhöhung bestimmter Endorphine beobachtet.

### 3.3 Befunde aus der Bildgebung

Bildgebende Studien haben, vor allem in den vergangenen 15 Jahren, grundlegend zum neurobiologischen Verständnis, insbesondere zur Differenzierung zwischen angeborenen und erworbenen Defiziten beigetragen. Es gibt drei unterschiedliche Bildgebungstechniken:

- strukturell (strukturelle Magnetresonanztomographie = sMRT),
- spektroskopisch (Magnetresonanzspektroskopie = MRS) bzw.
- funktionell (funktionelle Magnetresonanztomographie = fMRT).

Beim frühkindlichen Autismus liegen strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten des Gehirns vor, die vermutlich bereits pränatal angelegt wurden (Piven et al. 1990). Es fehlen weiterhin für sämtliche Methoden der Bildgebungsforschung Längsschnittstudien, die die zerebralen Veränderungen im Altersverlauf ausreichend abbilden. Es bleibt weiterhin unklar, ob die beobachteten Abweichungen in bildgebenden Studien Ursache oder Folge des frühkindlichen Autismus sind.

#### 3.3.1 Strukturelle bzw. morphometrische Befunde

Durch strukturell bildgebende Studien wurde belegt, dass Kinder mit frühkindlichem Autismus schon im Alter von 2–4 Jahren ein vergrößertes Gehirngesamtvolumen, insbesondere im Bereich der weißen Substanz, aufweisen. Bis zur Einführung bildgebender Methoden wurden bereits vergrößerte Kopfumfänge (>60.–70. Perzentile, disproportional zu Körperlänge und -gewicht) bei 12 Monate alten Säuglingen und Makrozephalien bei 15–20% 4- bis 5-jähriger Kinder mit frühkindlichem Autismus beschrieben (Dawson et al. 2007; Courchesne et al. 2001, 2003; Hazlett et al. 2005). Zum Zeitpunkt der Geburt liegt in der Regel kein vergrößertes Hirnvolumen vor. Bei Vorliegen eines niedrigen IQ ist das Gesamthirnvolumen bleibend vergrößert und stagniert jedoch in der Adoleszenz bei hochfunktionaleren Formen des frühkindlichen Autismus (Freitag et al. 2009). Insbesondere

im Frontal- und im Temporallappen kommt es bei den Betroffenen sogar zu einer Verminderung der weißen Substanz (Lainhart 2006).

Die Vermehrung der weißen Substanz, über die Nervenzellen miteinander in Verbindung stehen, weist bei Menschen mit frühkindlichem Autismus auf Veränderungen der kortikalen Konnektivität hin. Die durch die frühe veränderte Konnektivität entstehende verminderte Reizübermittlung zwischen unterschiedlichen Gehirnregionen führt u. a. mit zunehmendem Alter zur Reduktion der weißen Substanz.

Trotz einer vermehrten Anzahl von Nervenfasern finden sich jedoch nicht mehr dendritische oder synaptische Verbindungen. Möglicherweise wird vermehrt weiße Substanz gebildet, da es nicht zu einer adäquaten Ausbildung funktioneller Nervenverbindungen kommt. Eine andere Hypothese ist, dass es bei Kindern mit frühkindlichem Autismus in den ersten 5 Lebensjahren nicht zu einem physiologischerweise stattfindendem Abbau unwichtiger Nervenzellverbindungen (»pruning«) kommt (Frith 2003). Außerdem wird vermutet, dass Veränderungen des Stützgewebes des Gehirns vorliegen. Es treten »Minikolumnen«, kleinste funktionelle Einheiten des Großhirns, eine höhere Zellzahl und veränderte synaptische Verbindungen auf (Casanova et al. 2006). Dies macht deutlich, dass nicht die vermehrte weiße Substanz, sondern die fehlenden synaptischen Nervenzellverbindungen für die autistischen Defizite verantwortlich zu sein scheinen.

Bei einer Subgruppe von Kindern könnte eine genetische Mutation des PTEN-Gens zu einer Vergrößerung des Hirnvolumens führen (Buxbaum et al. 2007).

Strukturelle Untersuchungen haben des Weiteren belegt, dass beim frühkindlichen Autismus eine Verkleinerung des Kleinhirnwurms (Courchesne et al. 1988) und des Corpus callosum, des Balkens, bestehen (Stanfield et al. 2008). Dieser Befund wird in Zusammenhang mit kognitiven und motorischen Funktionsstörungen gesehen. In Post-mortem-Studien konnte eine Verminderung der Purkinje-Zellen beschrieben werden (Palmen et al. 2004).

Weiterführende Untersuchungen mit Hilfe der Voxel-basierten Morphometrie, die Hirnstrukturen sensitiver und quantitativer erfasst, unterstreiten

chen, dass sich die strukturellen Veränderungen jedoch nicht nur auf weiße, sondern auch auf graue Substanz beziehen. Insbesondere finden sich Verminderungen in grauer Substanz im Kleinhirn und frontostriatalen Bereichen (Brambilla 2003; McAlonan 2002).

Williams 2007). Des Weiteren wurden Paradigmata aus dem Bereich der exekutiven Funktionen, der schwachen zentralen Kohärenz, des sprachlichen Verständnisses sowie der visuellen und auditiven Wahrnehmung angewendet (Castelli et al. 2002; DiMartino u. Castellanos 2003; Gervais et al. 2004).

### 3.3.2 Magnetresonanztomographische Befunde

Die Methode der Magnetresonanztomographie (MRS) dient dazu, Konzentrationen unterschiedlicher Metabolite (z. B. Cholin, Laktat, Phospholipide) im zerebralen Gewebe darzustellen. Untersuchungen, die sich diese Methode zunutze machen, fanden trotz eines verzögerten Zellabbaus bei Kindern mit frühkindlichem Autismus erniedrigte Konzentrationen zerebraler Metabolite (Friedman et al. 2006).

Mit Hilfe der MRS-Technik konnten außerdem Befunde zum glutamergen System beschrieben werden (DeVito et al. 2007).

### 3.3.3 Befunde aus der funktionellen Bildgebung

Bei Untersuchungen, die funktionell bildgebende Methoden verwenden, wird die Aktivierung der Nervenzelle mit Sauerstoff und Glukose vor und während der Durchführung einer Handlung oder Aufgabe miteinander verglichen.

Studien bei Probanden mit frühkindlichem Autismus, die mittels funktioneller Bildgebung (fMRT) durchgeführt wurden, sind erst seit wenigen Jahren ein Interesse der Forschung. Insbesondere Prozesse der Gesichter- und Emotionserkennung wurden mithilfe dieser Technik untersucht und ergaben Hinweise auf eine Unteraktivierung der so genannten »face area« im rechten fusiformen Gyrus sowie der Modulierbarkeit der Fähigkeit zum Gesichtererkennen (Critchely et al. 2000; Hadjikhani et al. 2004; Pierce et al. 2004). Weitere Theory-of-Mind-Aktivitäten konnten mittels fMRI untersucht werden und ergaben eine verringerte Aktivität im medialen präfrontalen Kortex und in der Amygdala (s. für eine Übersicht Minshew u.

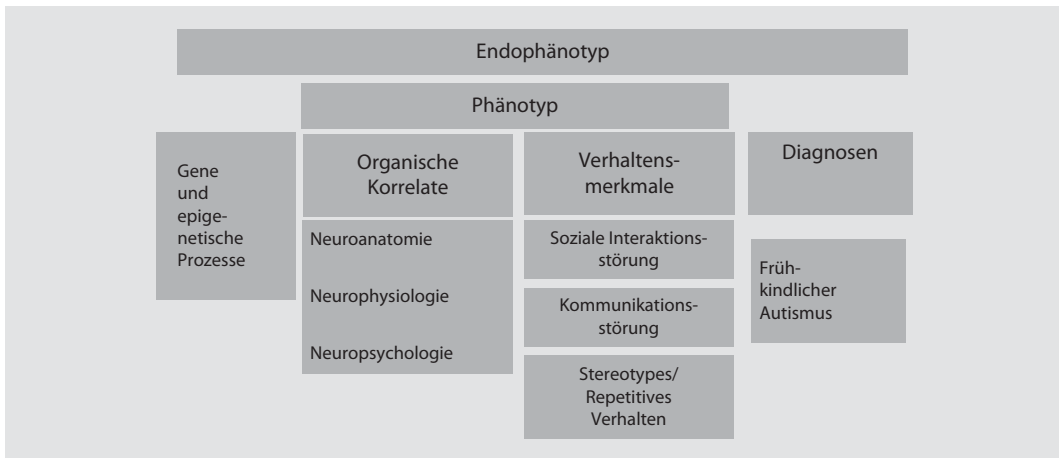
### 3.4 Neurophysiologische Befunde

Zerebrale Anfälle und/oder pathologische EEG-Ableitungen treten bei 10–50% der Kinder mit frühkindlichem Autismus auf (Tuchman et al. 1998), insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer geistigen Behinderung und bei weiblichem Geschlecht (Amiet et al. 2008). Bestimmte genetische Erkrankungen können sowohl zum Autismus als auch zu Anfallskrankheiten führen, wie beispielsweise die tuberöse Hirnsklerose oder das Fragile X-Syndrom (Freitag 2007). Auch bei Kindern mit einem Asperger-Syndrom tritt überzufällig häufig (13%) eine Epilepsie auf (Rossi et al. 2000). Diese Angaben sind abhängig von der Art und Dauer der Ableitung (Wach- vs. Schlaf-EEG). Allerdings konnte bisher weder ein spezifisches EEG-Muster noch eine spezifische EEG-Art beschrieben werden.

Obermann et al. (2005) beschreiben die Suppression von  $\mu$ -Wellen im EEG bei Gesunden sowohl bei selbst als auch bei fremddurchgeführten Bewegungen im Unterschied zu Probanden mit frühkindlichem Autismus, die nur selbst durchgeführte Bewegungen mit einer solchen Suppression beantworteten. Die Autoren sehen darin die Hypothese des dysfunktionalen Spiegelneuronensystems bei Individuen mit frühkindlichem Autismus bestätigt.

Untersuchungen mit visuell evozierten Potentialen konnten bei Kindern mit Autismus-Spektrum-Störungen eingesetzt werden, um den Zusammenhang einer verlangsamten Verarbeitung von Gesichtern mit einer N170- bzw. N400-Verzögerung darzustellen (McPartland et al. 2004). Darüber hinaus zeigen Kinder mit Autismus-Spektrum-Erkrankungen keine Veränderungen bei der Präsentation von bekannten Gesichtern versus unbekannten Gesichtern, jedoch von bekannten





■ **Abb. 3.1** Ätiopathogenetisches Entstehungsmodell

Objekten zu unbekannten Objekten (Dawson et al. 2002).

Hinsichtlich akustisch evozierter Potenziale sind veränderte kortikale Verarbeitungen von akustischen Reizen, z. B. Sprachlauten, beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass durch ein Defizit der Gedächtnisaktivierung und Aufmerksamkeit akustische Stimuli nicht adäquat verarbeitet werden. Dies bildet sich in Veränderungen der P300-Potenziale (aufgeteilt in P3a und P3b) und der so genannten »mismatch negativity« (Lepistö et al. 2005; Ferri et al. 2003).

### 3.5 Neuropsychologische Befunde

Neuropsychologische Untersuchungsmethoden erfassen psychische und körperliche Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Denken, Sprache, Motorik, Koordination usw. In Bezug auf den frühkindlichen Autismus werden unterschiedliche neuropsychologische Modelle angenommen. Man geht davon aus, dass beim frühkindlichen Autismus mehrere neuropsychologische Defizite nebeneinander bestehen können. Diese neuropsychologischen Modelle müssen im Rahmen eines Mehrebenenansatzes verstanden werden, wie er in ■ Abb. 3.1 dargestellt wird. So müssen neuropsychologische Aspekte genutzt werden, um den Phänotyp des frühkindlichen Autismus genauer zu umschreiben. Zur Phänotypisierung dienen des Weiteren Befun-

de der Psychopathologie, Neurophysiologie und der Bildgebung, die verbunden mit genetischen Befunden zu spezifischen Endophänotypen führen.

Bislang ist es nicht gelungen, solche Endophänotypen zu beschreiben. Deshalb ist es wichtig, mittels neuropsychologischer Untersuchungsmethoden spezifische Paradigmata an Subgruppen zu untersuchen, um so eng gefasste Befunde zu defizitären Bereichen zu erhalten, die mittels funktionaler Bildgebung weiter untersucht werden können, um zerebrale Bereiche zu lokalisieren.

Im Folgenden werden neuropsychologische Befunde aufgeführt, die für den frühkindlichen Autismus beschrieben wurden. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die untersuchten Stichproben hierzu nur Individuen mit High-functioning-Autismus bzw. Asperger-Autismus umfassen, also keine Individuen mit Low-functioning-Autismus.

#### 3.5.1 Exekutive Funktionen

Die Theorie der exekutiven Funktionen umfasst zielorientierte Prozesse der Planung, Handlungsinitiierung, Flexibilität, Impulskontrolle, Antizipation, Organisation und Strukturierung von kognitiven Fähigkeiten. Autismus-Spektrum-Störungen können mit Defiziten in exekutiven Funktionen einhergehen (Pennington u. Ozonoff 1996). Es treten Schwierigkeiten bei Planungsprozessen, In-

hibition, der Entwicklung von Strategien zur Problemlösung sowie Einschränkungen der kognitiven Flexibilität, die zu perseverierendem Verhalten führen, auf (Hill 2004).

### 3.5.2 Zentrale Kohärenz

Bei Menschen mit autistischen Störungen, insbesondere bei solchen mit frühkindlichem Autismus, ist die zentrale Kohärenz schwach ausgeprägt (Frith u. Happé 1994). Dies bedeutet, dass Informationen weniger kontextgebunden verarbeitet und höherwertige Bedeutungen nicht erfasst werden. Vielmehr können einzelne Reize und Details verstärkt beachtet werden. Dies ermöglicht beispielsweise gute Leistungen beim Behalten von zufälligen Wörtern, die nicht in einem besonderen sprachlichen Kontext stehen, erschwert jedoch die Interpretation von sozialen Situationen, die eine kontextgebundene Wahrnehmung erfordern.

### 3.5.3 Theory of Mind (ToM)

Sie umschreibt die Fähigkeit, eigene Gefühle, Gedanken und Absichten und diejenigen anderer zu erkennen, zu verstehen und vorherzusagen. Defizite in der Theory of Mind treten bei Personen mit autistischen Störungen auf, sind jedoch nicht spezifisch für diese, sondern finden sich beispielsweise auch bei schizophrenen Störungen und affektiven Erkrankungen. Bei Menschen mit Autismus äußert sich ein Theory-of-Mind-Defizit in unterschiedlicher Ausprägung durch ein unzureichendes Verständnis für psychische Vorgänge, emotionale und soziale Situationen sowie metaphorische Bedeutungen (z. B. Ironie, Witze), außerdem eine eingeschränkte Fähigkeit, fiktive Spiele auszuführen und die Intentionen anderer Personen zu erkennen. Als Vorstufe der Theory of Mind wird die Fähigkeit zur fazialen Emotionserkennung angesehen, die ebenfalls bei Menschen mit autistischen Störungen eingeschränkt sein kann (Davies et al. 1994).

### 3.5.4 Sprache

Für den frühkindlichen Autismus ist, wie bereits in ► Kap. 2 beschrieben, kennzeichnend, dass die Sprachentwicklung ausbleibt oder verspätet einsetzt, stereotyp oder repetitiv, z. B. in Form von Echolalie, und nur eingeschränkt zur Gestaltung sozialer Interaktion verwendet wird. Die Variabilität der Sprachauffälligkeiten ist beim frühkindlichen Autismus sehr groß.

➤ **Eine gemeinsame Auffälligkeit ist jedoch ein Defizit der pragmatischen Sprachfähigkeiten, d. h. dass Sprache nicht sozial moduliert bzw. zur Ausgestaltung eines sozialen Austauschs eingesetzt wird. Dieses Defizit besteht zeitlebens (Kelley et al. 2006).**

Beim hochfunktionalen Typ des frühkindlichen Autismus fallen bei guter Sprachentwicklung metrisch-rhythmische Beeinträchtigungen (Prosodie), z. B. in der Intonation, im Rhythmus, in der Lautstärke, in der Modulation und in der Geschwindigkeit auf. Des Weiteren treten Beeinträchtigungen in pragmatischen Sprachfähigkeiten auf. So fällt es hochfunktionalen autistischen Menschen häufig schwer, Konnotationen zu erkennen, indirekte Formulierungen zu verstehen, andere als die lexikalische Bedeutung von Wörtern und Sätzen zu erfassen und Sprache in verschiedene Bezugssysteme, außerhalb des Lexikalischen, zu integrieren.

Dadurch treten Schwierigkeiten beim Einhalten sozialer Regeln auf. So werden kulturelle Regeln der Sprache missachtet, häufig zu viel und nicht der jeweiligen Situation entsprechend gesprochen bzw. in sozialen Situationen inadäquat kommentiert.

Bereits bei 2- bis 3-jährigen Kindern mit frühkindlichem Autismus konnte während der Darbietung von Sprache eine fehlerhafte Aktivierung der rechten frontalen und temporalen Hemisphäre beobachtet werden (Redcay u. Courchesne 2007). Dies unterstreicht die frühe Sprachentwicklungsstörung, an der die betroffenen Kinder leiden.



**Tab. 3.1** Besonderheiten von Intelligenzprofilen von Kindern mit frühkindlichem Autismus in unterschiedlichen Intelligenzverfahren

	Stärken	Schwächen
Kaufmann Assessment Battery for Children (K-ABC, Melchers u. Preuß 2001)	Skala einzelheitlichen Denkens (Zahlennachsprechen) Skala ganzheitlichen Denkens (Dreiecke, bildhaftes Ergänzen, räumliches Gedächtnis)	Skala ganzheitlichen Denkens (Fotoserie, Gesichterwiedererken- nen)
Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-IV (HAWIK-IV, Petermann u. Petermann 2007)	Mosaiktest	Zahlen-Symbol-Test, allgemeines Verständnis

### 3.5.5 Intelligenz

Studien zufolge weisen 50% der Kinder mit einem frühkindlichen Autismus, die gleichzeitig eine Intelligenzminderung aufweisen, eine solche im IQ-Bereich zwischen 70 und 50 auf. Bei 25% liegt der IQ-Wert zwischen 50 und 25 und bei 25% unter 25 (Baird et al. 2006). Unterschiedliche Intelligenzverfahren, die beim Vorliegen eines frühkindlichen Autismus verwendet werden können, sind in ► Abschn. 4.4.4 beschrieben. Die spezifischen Intelligenzprofile, wie sie in der K-ABC und im HAWIK-IV abgebildet werden, zeigt ■ Tab. 3.1.

► **Das Intelligenzprofil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests sollte nicht zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden. Bessere Leistungen im Verbalteil des Tests gegenüber dem Handlungsteil sind nicht spezifisch für das Störungsbild.**

### 3.5.6 Imitationsfähigkeiten

Normalerweise imitieren Säuglinge im Alter von 2 Monaten Gesichtszüge der Eltern, spätestens mit 5 Monaten bekannte Verhaltensweisen aus der Umgebung und im Alter von 12–18 Monaten neue Bewegungen und Verhaltensweisen. Kinder und Jugendliche mit frühkindlichem Autismus haben im Gegensatz dazu Schwierigkeiten, sowohl Handlungen mit Gegenständen als auch Gesten zu imitieren. Imitationsfähigkeiten sind bedeutsam für die Entwicklung der Theory of Mind, da die faziale

Emotionserkennung durch das Imitieren erst ermöglicht wird. Des Weiteren sind die Aufmerksamkeitsteilung und auch das Fantasienspiel von Imitationsfähigkeiten abhängig (► Joint Attention).

Bei Kindern mit frühkindlichem Autismus sind Imitationsfähigkeiten deutlich beeinträchtigt (Williams et al. 2001b). Unterschiede im Imitationsverhalten im Vergleich zu gesunden Kindern werden bereits für das Alter von 2 Jahren beschrieben (Charman et al. 1997).

Als mögliche Ursache für defizitäre Imitationsfähigkeiten werden neuerdings Dysfunktionen der so genannten Spiegelneuronen bzw. des »mirror neuron systems« vermutet (Nishitani et al. 2004; Iacobini et al. 2005). Die Entdeckung dieses Systems hat eine hohe Relevanz für den biologischen Mechanismus, der der Imitation zugrunde liegt. Spiegelneuronen sind Nervenzellen, die im Gehirn während der Betrachtung eines Vorgangs die gleichen Potenziale auslösen, wie sie entstünden, wenn dieser Vorgang nicht bloß (passiv) betrachtet, sondern (aktiv) gestaltet würde. Sie wurden vom Italiener Giacomo Rizzolatti und seinen Mitarbeitern (1996) bei Affen im Tierversuch entdeckt. In diesen Untersuchungen fiel auf, dass Neuronen im Feld F5c des Großhirns dann reagierten, wenn zielmotorische Hand-Objekt-Interaktionen durchgeführt oder bei anderen – zumindest anatomisch ähnlichen – lebenden Individuen beobachtet wurden. Ihren Platz haben diese Zellen unter anderem im prämotorischen Kortex von Makaken. Auch bei Menschen konnten diese Neuronen z. B. im Broca-Zentrum nachgewiesen werden, das dem genann-

**Joint Attention (gemeinsame/geteilte Aufmerksamkeit)**

Mit dem Begriff der gemeinsamen oder geteilten Aufmerksamkeit ist die triadische Koordination von Aufmerksamkeit zwischen dem Kind, einer anderen Person und einem Gegenstand oder Ereignis gemeint. Die geteilte Aufmerksamkeit ist bedeutsam in der Entwicklung, insbesondere beim sozialen Lernen.

Die Symptomatik des frühkindlichen Autismus ist durch das

Ausmaß, in dem ein Kind die Aufmerksamkeit einer anderen Person teilt und/oder sich darum bemüht, diese auf ein Objekt oder Ereignis zu lenken, mitbestimmt. Die Unfähigkeit, eine gemeinsame Aufmerksamkeit herzustellen, gilt als eines der Frühsymptome des frühkindlichen Autismus. In einer Studie von Gilchrist et al. (2001) zeigt sich, dass Kinder mit einem frühkindlichen

Autismus mehr Defizite im Bereich der gemeinsamen Aufmerksamkeit aufweisen als Kinder mit einem Asperger-Syndrom.

Die Fähigkeit zur gemeinsamen Aufmerksamkeit wird geprüft, in dem das Kind auf einen Gegenstand hingewiesen wird und man prüft, ob seine Augen der zeigenden Hand oder angedeuteten Richtung folgen.

ten Areal homolog und für die Sprachverarbeitung bedeutsam ist.

Es wird vermutet, dass ein Entwicklungsdefizit der Spiegelneuronen eine bedeutsame Rolle für die fehlende Imitation sozialer Interaktionen spielt (Dapretto et al. 2006).

➤ **Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der autistischen Störung und den Einschränkungen in neuropsychologischen Parametern.**

### 3.6 Befunde zu prä- und perinatalen Risikofaktoren

Als mögliche pränatale Mitursachen gelten Rötelninfektionen in der Schwangerschaft (Chess et al. 1978) sowie starker Alkoholkonsum in der Schwangerschaft (Williams et al. 2001a).

Metaanalysen haben gezeigt, dass hohes väterliches bzw. mütterliches Alter, Medikamenteneinnahme der Mutter während der Schwangerschaft, niedriges Geburtsgewicht sowie eine Unterversorgung mit Sauerstoff unter der Geburt (z. B. durch Blutungen, mütterlichen Diabetes oder Bluthochdruck) mit dem Auftreten von frühkindlichem Autismus einhergehen (Gardener et al. 2009; Kolevzon et al. 2007). Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Faktoren zu Folgen führen, die das Erbgut oder das Gehirn des Kindes direkt beeinträchtigen. So kann es bei fortgeschrittenem Alter der Eltern häufiger zu Geburtskomplikationen oder auch zu zytogenetischen Veränderungen kommen.

### 3.7 Sonstige Befunde

An dieser Stelle soll kurz darauf eingegangen werden, dass der Verdacht, dass frühkindlicher Autismus durch die Masern-Mumps-Röteln-Impfung verursacht werden kann, mittlerweile mehrfach widerlegt wurde (Smeeth et al. 2004; Honda et al. 2005). Ebenfalls wird kein gesicherter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Allergien oder Nahrungsmittelnunverträglichkeiten gesehen (Jyonouchi 2009).

### Literatur

- Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamosondo A et al. (2008) Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 64(7): 577–582
- Anderson GM (2002) Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(12): 1513–1516
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M (1995) Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 25(1): 63–77
- Baird G, Simonoff E, Pickles A et al. (2006) Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Lancet* 368 : 210–215
- Bauman ML, Kemper TL (1994) Neuroanatomic observations of the brain in autism. In: Bauman ML, Kemper TL (eds) *The neurobiology of autism*. Johns Hopkins University Press, Baltimore, pp 119–145
- Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, Griffiths PD, Pickles A (2002) Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 125 (Pt 6): 1247–1255

- Brambilla P, Hardan A, Di Nemi SU et al. (2003) Brain anatomy and development in autism: review of structural MRI studies. *Brain Res Bull* 61(6): 557–569
- Buxbaum JD, Cai G, Chaste P et al. (2007) Mutation screening of the PTEN gene in patients with autism spectrum disorders and macrocephaly. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(4): 484–491
- Casanova MF, Kooten IA van, Switala AE et al. (2006) Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathology* 112(3): 287 *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 303
- Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 125: 1839–1849
- Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S et al. (1997) Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Dev Psychol* 33(5): 781–789
- Chess S, Fernandez P, Korn S (1978) Behavioral consequences of congenital rubella. *J Pediatr* 93(4): 699–703
- Courchesne C, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL (1988) Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *New Engl J Med* 318: 1349–1354
- Courchesne E, Karns CM, Davis HR et al. (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 57: 245–254
- Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N (2003) Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 290(3): 337–344
- Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET et al. (2000) The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 123(11): 2203–2212
- Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH et al. (2006) Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 9(1): 2–30
- Davies S, Bishop D, Manstead A, Tantam D (1994) Face perception in children with autism and Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 35: 1033–1057
- Dawson G, Carver L, Meltzoff AN et al. (2002) Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child Dev* 73(3): 700–717
- Dawson G, Munson J, Webb SJ et al (2007) Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism. *Biol Psychiatry* 61(4): 458–464
- DeVito TJ, Drost DJ, Neufeld RW et al. (2007) Evidence for cortical dysfunction in autism: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry* 61(4): 465–473
- Di Martino A, Castellanos FX (2003) Functional neuroimaging of social cognition in pervasive developmental disorders: a brief review. *Ann NY Acad Sci* 1008: 256–260
- Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM (1997) Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet* 350(9078): 638
- Fatemi SH (2005) Reeling glycoprotein in autism and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 71: 179–187
- Ferri R, Elia M, Agarwal N et al. (2003) The mismatch negativity and the P3a components of the auditory event-related potentials in autistic low-functioning subjects. *Clin Neurophysiol* 114(9): 1671–1680
- Folstein S, Rutter M (1977) Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18: 297–321
- Freitag CM (2007) The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Mol Psychiatry* 12(1): 2–22
- Freitag CM, Luders E, Hulst HE et al. (2009) Total brain volume and corpus callosum size in medication-naïve adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 66(4): 316–319
- Friedman SD, Shaw DW, Artru AA et al. (2006) Gray and white matter brain chemistry in young children with autism. *Arch Gen Psychiatry* 63(7): 786–794
- Frith C (2003) What do imaging studies tell us about the neural basis of autism? *Novartis Found Symp* 251: 149–166; discussion 166–76, 281–297
- Frith U, Happé F (1994) Autism: Beyond «theory of mind». *Cognition* 50: 115–132
- Gardener H, Spiegelman D, Buka SL (2009) Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry* 195(1): 7–14
- Gervais H, Belin P, Boddaert N et al. (2004) Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci* 7(8): 801–802
- Gilchrist A, Green J, Cox A et al. (2001) Development and current functioning in adolescents with Asperger syndrome: a comparative study. *J Child Psychol Psychiatry* 42(2): 227–240
- Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R (2010) Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49(8): 794–809
- Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J et al. (2004) Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *Neuroimage* 22(3): 1141–1150
- Hazlett HC, Poe M, Gerig G et al. (2005) Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1366–1376
- Hettinger JA, Liu X, Schwartz CE, Michaelis RC, Holden JJ (2008) A DRD1 haplotype is associated with risk for autism spectrum disorders in male-only affected sib-pair families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(5): 628–636
- Hill EL (2004) Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci* 8(1): 26–32
- Hollander E, Novotny S, Hanratty M et al. (2003) Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 28(1): 193–198
- Honda H, Shimizu Y, Rutter M (2005) No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 46(6): 572–579

- Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V et al. (2005) Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol* 3(3): e79
- Jyonouchi H. (2009) Food allergy and autism spectrum disorders: is there a link? *Curr Allergy Asthma Rep* 9(3): 194–201
- Kelley E, Paul JJ, Fein D, Naigles LR (2006) Residual language deficits in optimal outcome children with a history of autism. *J Autism Dev Disorders* 36(6): 807–828
- Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A (2007) Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161(4): 326–333
- Lainhart JE (2006) Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C(1): 33–39
- Lepistö T, Kujala T, Vanhala R et al. (2005) The discrimination of and orienting to speech and non-speech sounds in children with autism. *Brain Res* 1066(1–2): 147–157
- McAlonan GM, Daly E, Kumari V, Critchley HD et al. (2002) Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 125(Pt 7): 1594–1606
- McNamara IM, Borella AW, Bialowas LA, Whitaker-Azmitia PM (2008) Further studies in the developmental hyperserotonemia model (DHS) of autism: social, behavioral and peptide changes. *Brain Res* 1189: 203–214
- McPartland J, Dawson G, Webb SJ, Panagiotides H, Carver LJ (2004) Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 45(7): 1235–1245
- Melchers P, Preuß U (2001) Kaufman Assessment Battery for Children (Deutsche Version). PITS, Leiden
- Minshew NJ, Williams DL (2007) The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol* 64(7): 945–50. Erratum in: *Arch Neurol* 64(10): 1464
- Murphy DG, Critchley HD, Schmitz N et al. (2002) Asperger syndrome: a proton magnetic resonance spectroscopy study of brain. *Arch Gen Psychiatry* 59(10): 885–891
- Narayan M, Srinath S, Anderson GM, Meundi DB (1993) Cerebrospinal fluid levels of homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid in autism. *Biol Psychiatry* 33(8–9): 630–635
- Narayanan V (2003) Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 29: 404–9
- Nishitani N, Avikainen S, Hari R (2004) Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol* 55(4): 558–562
- Obermann LM, Hubbard EM, McCleery JP et al. (2005) EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res* 24(2): 190–198
- Palmen SJ, Engeland H van, Hof PR, Schmitz C (2004) Neuropathological findings in autism. *Brain* 127(Pt 12): 2572–2583
- Pennington BF, Ozonoff S (1996) Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 37: 51–87
- Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM et al. (2001) Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry* 158(7): 1058–1066
- Petermann F, Petermann U (2007) HAWIK-IV. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder-IV. Hogrefe, Göttingen
- Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E (2004) The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain* 127(Pt 12): 2703–2716
- Piven J, Berthier ML, Starkstein SE et al. (1990) Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am J Psychiatry* 147(6): 734–739
- Redcay E, Courchesne E (2008) Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2–3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 64(7): 589–598
- Ritvo ER, Spence MA, Freeman BJ et al. (1985) Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *Am J Psychiatry* 142: 187–192
- Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3(2): 131–141
- Rossi PG, Posar A, Parmeggiani A (2000) Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 22: 102–106
- Salgado-Pineda P, Delaveau P, Blin O, Nieoullon A (2005) Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception. *Clin Neuropharmacol* 28(5): 228–237
- Smalley SL, Asarnow RF, Spence MA (1988) Autism and genetics: a decade of research. *J Autism Dev Disorders* 18: 247–250
- Smeeth L, Cook C, Fombonne E et al. (2004) MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 364(9438): 963–969
- Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD et al. (2008) Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 23(4): 289–299
- Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L et al. (1989) A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 30: 405–416
- Talebizadeh Z, Lam DY, Theodoro MF et al. (2006) Novel splice isoforms for NLGN3 and NLGN4 with possible implications in autism. *J Med Genet* 43(5): e21
- Tuchman R, Jayakar P, Yalilali I, Villalobos R (1998) Seizures and EEG in children with autism spectrum disorder. *CNS Spectrum* 3: 61–70
- Viskochil D, Buchberg AM, Xu G et al. (1990) Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 62(1): 187–192
- Wassink TH, Piven J, Patil SR (2001) Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. *Psychiatr Genet* 11(2): 57–63
- Williams DL, Minshew NJ (2007) Understanding autism and related disorders: what has imaging taught us? *Neuroimaging Clin N Am* 17(4): 495–509

## Literatur

- Williams G, King J, Cunningham M et al. (2001a) Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 43(3): 202–206
- Williams JH, Whiten A, Suddendorf T, Perrett DI (2001b) Imitation, mirror neurons and autism. *Neurosci Biobehav Rev* 25(4): 287–295





Frühkindlicher Autismus

Sinzig, J.

2011, XI, 143 S., Softcover

ISBN: 978-3-642-13070-0